



BUAP

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20.
"LA MARGARITA"

"EFICACIA DE LA HIPROMELOSA CON DICLOFENACO EN LA CALIDAD LAGRIMAL EN MUJERES CON SÍNDROME DE OJO SECO SECUNDARIO AL HIPOTIROIDISMO"

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
Oftalmología

PRESENTA:
Dr. Daniel Sánchez Rodríguez

DIRECTOR:
Dra. Elvira Carolina Cantú García
Médico Cirujana Oftalmóloga adscrita a Unidad Médica de Atención Ambulatoria - HGZ 20 Puebla

ASESORES:
MC. Patricia Seefoó Jarquín
CCEIS. Adscrita a Hospital General de Subzona con UMF 8, OOAD Tlaxcala



Heroica Puebla de Zaragoza. Octubre 2023



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2108**.
H GRAL ZONA NUM 20

Registro COFEPRIS **19 CI 21 114 054**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 21 CEI 001 20201117**

FECHA **Lunes, 07 de noviembre de 2022**

Dra. Elvira Carolina Cantú García

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"EFICIENCIA DE HIPROMELOSA CON DICLOFENACO EN LA CALIDAD LAGRIMAL EN FEMENINOS CON SINDROME DE OJO SECO SECUNDARIO A HIPOTIROIDISMO"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-2108-052

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. SANTILLANA ARCE JOSE GERMAN
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2108

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN ESTATAL PUEBLA
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NÚMERO 20**

PUEBLA, PUEBLA; SEPTIEMBRE DEL 2023

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

**Dra. Elvira Carolina Cantú García
MC. Dra. Patricia Seefoó Jarquín**

DE LA TESIS TITULADA:

Eficacia de la hipromelosa con diclofenaco en la calidad lagrimal en mujeres con síndrome de ojo seco secundario al hipotiroidismo

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

Dr. Daniel Sánchez Rodríguez

DE LA ESPECIALIDAD DE:

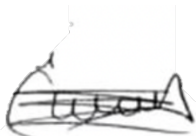
Oftalmología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO CON EL NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL:

R-2022-2108-052

PROPORCIONADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO EN LÍNEA DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD (SIRELCIS).

AUTORIZO SU IMPRESIÓN
ASESORES:



Dra. Elvira Carolina Cantú García
NOMBRE, FIRMA Y FECHA



MC. Dra. Patricia Seefoó Jarquín
NOMBRE, FIRMA Y FECHA



Dr. Carlos Teodoro Yépez Labastida
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
OFTALMOLOGIA

AGRADECIMIENTOS

Con amor y gratitud, dedico este proyecto a mis seres queridos, quienes han sido mi mayor apoyo y motivación a lo largo de este camino. Es un gran honor poder dedicarles este logro, el cual he alcanzado con dedicación, esfuerzo y determinación. Quiero expresar mi reconocimiento a los distinguidos profesores y médicos del Hospital General de zona número 20 “La Margarita” cuyos conocimientos y orientación han sido esenciales para mi desarrollo como oftalmólogo. Cada uno de ustedes ha dejado una marca indeleble en mi carrera y mi compromiso con la excelencia médica.

No puedo pasar por alto el reconocimiento a mis asesores de tesis, la Dra. Elvira Carolina Cantú García, y la MC. Patricia Seefoó Jarquín quienes generosamente compartieron su experiencia y sabiduría, y me guiaron pacientemente a lo largo de este proyecto. Agradezco de todo corazón a mis padres, José Esteban Roberto Sánchez Ramírez y Maribel Rodríguez Vite, quienes son mi fuente de inspiración y los impulsores de mis sueños. Mi madre, gracias por estar a mi lado en cada noche de estudio, siendo mi luz en los momentos más desafiantes. Mi padre, gracias por tu constante deseo de lo mejor para mi vida y por cada valioso consejo que me has brindado a lo largo de mi camino.

A mis queridos hermanos, Roberto Sánchez Rodríguez y Erick Sánchez Rodríguez, les agradezco por ser mi motivo de orgullo y por creer siempre en mí. A mi amada novia, Paola Fernanda Tlatoa Morales, gracias por tu apoyo incondicional durante esta etapa final de mi carrera. Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a todas las personas que, de una forma u otra, han sido parte de mi formación en Oftalmología. Cada paciente que he tenido el privilegio de tratar me ha enseñado lecciones invaluable que trascienden la medicina.

Finalmente, agradezco a la vida por este nuevo logro y por todas las bendiciones que me ha brindado.

Gracias de todo corazón. Daniel Sánchez Rodríguez.

ÍNDICE. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

1. ANTECEDENTES GENERALES	9
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	15
3. JUSTIFICACIÓN	26
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
5. HIPÓTESIS	29
6. OBJETIVOS	30
7. MATERIAL Y MÉTODOS	31
7.1. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL	31
7.2. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	31
7.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	31
8. ESTRATEGIA DE MUESTREO	33
8.1. MARCO POBLACIONAL 8.2. DISEÑO MUESTRAL	33
9. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	34
10. ESTRATEGIA DE TRABAJO	38
11. RECOLECCIÓN DE DATOS	41
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
13. LOGÍSTICA	41
14. ASPECTOS ÉTICOS	43
15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	48
<u>16.RESULTADOS</u>	49
<u>17.DISCUSION</u>	56
<u>18. CONCLUSION</u>	61
19. BIBLIOGRAFÍA	62
20. ANEXOS	66

RESUMEN

“EFICIENCIA DE LA HIPROMELOSA CON DICLOFENACO EN LA CALIDAD LAGRIMAL EN MUJERES CON SÍNDROME DE OJO SECO SECUNDARIO AL HIPOTIROIDISMO”

Autores: ¹Dra. Cantú-García Elvira Carolina, ²MC. Seefoó-Jarquín Patricia, ³Dr. Sánchez Rodríguez Daniel. *¹Médico Cirujana Oftalmóloga adscrita a Unidad Médica de Atención Ambulatoria, HGZ 20 Puebla. ²Médico Especialista en Medicina Interna, Hospital General de Subzona con UMF 8, Tlaxcala. ³Residente de Oftalmología del Hospital General de Zona número 20.*

Introducción: El hipotiroidismo conduce al síndrome del ojo seco debido a la baja producción y evaporación excesiva de lágrimas. Restaurar la estabilidad ocular es fundamental en el tratamiento, dada la relevancia de la inflamación. Una combinación de lubricante ocular y antiinflamatorio puede ofrecer beneficios al reducir el malestar ocular y mejorar la superficie ocular en pacientes con trastornos tiroideos.

Objetivos: Evaluar la eficacia de la combinación de hipromelosa y diclofenaco solución oftálmica en la mejora de la calidad lagrimal en mujeres con síndrome de ojo seco relacionado con hipotiroidismo.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio de enfoque experimental y analítico, con un diseño longitudinal y unicéntrico en los servicios de oftalmología de HGZ20 y UMMA OOAD, IMSS, Puebla. El estudio se enfocó en pacientes con hipotiroidismo que presentaron síntomas de ojo seco. Se recopilaban datos a partir de las notas médicas y se administraron pruebas de fluoresceína y el cuestionario OSDI. Posteriormente, se realizó un seguimiento detallado y se estudió la evolución de estos pacientes.

Resultados: En el estudio participaron 90 pacientes (edad promedio: 65.5 ± 3.91 años) sin exclusiones. Se encontró una mejora estadísticamente significativa en el cuestionario OSDI y el tiempo de ruptura del lagrimal tras el tratamiento. Todos los pacientes mostraron una leve mejoría en la tinción corneal. El efecto adverso principal fue el ardor.

Conclusión: Los pacientes con hipotiroidismo sufren de sequedad ocular debido al síndrome del ojo seco, cuyos factores desencadenantes incluyen disminución en la producción lagrimal y alteraciones en la película lagrimal. La combinación de hipromelosa (0,05%) y gotas de diclofenaco sódico demuestra eficacia clínica para tratar esta condición, aliviando la sequedad y mejorando la superficie ocular en pacientes con trastornos de la tiroides, sin efectos adversos significativos.

1. ANTECEDENTES GENERALES

La enfermedad del ojo seco (EOS) es una afección que puede afectar entre el 5 % y el 50 % de la población, según la edad, el sexo y el origen étnico. (19)

En la definición de ojo seco de la Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS DEWSII), se define como “una enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de homeostasis de la película lagrimal, y acompañada de síntomas oculares, en los que la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales desempeñan funciones etiológicas” (21).

Según la definición de ojo seco (DE) de la Asia Dry Eye Society (ADES), se define como “una enfermedad multifactorial caracterizada por una película lagrimal inestable que causa una variedad de síntomas y/o discapacidad visual, potencialmente acompañada de daño en la superficie ocular” (21).

Respecto a los subtipos de clasificación, TFOS DEWS II clasifica la DE en dos categorías DE deficiente acuosa y DE evaporativa. Por el contrario, ADES clasifica la DE en tres categorías (DE) deficiente en agua (ADDE), DE de humectabilidad disminuida (DWDE) y DE de evaporación aumentada (IEDE) (21)

El término “superficie ocular” abarca la película lagrimal, las glándulas lagrimales, las glándulas de Meibomio, la córnea, la conjuntiva y los párpados. La interrupción de la homeostasis se refiere a los desequilibrios de la película lagrimal y de la superficie ocular que acompañan a muchos síntomas en la EOS. La inestabilidad de la película

lagrimal, la hiperosmolaridad, la inflamación y el daño, que son los principales mecanismos que contribuyen al proceso fisiopatológico, se consideraron desencadenantes del círculo vicioso que se presenta en la EOS. (18)

La fisiopatología de la EOS crónica se caracteriza por una inflamación que involucra tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa. En la enfermedad crónica, se cree que tanto la hiperosmolaridad como la inflamación son factores patológicos clave que sostienen la afección al actuar juntos en la superficie ocular. Por lo tanto, independientemente de la fuente del desencadenante, se desarrollará una respuesta inflamatoria autosostenida en la superficie ocular, lo que eventualmente conducirá a síntomas y signos persistentes (1).

Aunque la patogenia del DES aún no está clara, pueden estar involucrados varios factores, como el envejecimiento, los cambios hormonales, los factores ambientales (agentes nocivos e infecciosos), la inflamación y la autoinmunidad (4)

La película lagrimal (TF) es un componente importante de la superficie ocular porque mantiene la salud de la superficie ocular, y la estabilidad de la TF es una de las características más importantes necesarias para proteger el epitelio de la superficie ocular de la desecación. La estabilidad de TF se refuerza a través de la cooperación de los componentes de TF, como la capa lipídica de TF (TFLL) y la capa acuosa, que consiste en lágrimas acuosas, mucinas secretoras que forman una capa de gel mucoacuoso. Por lo tanto, cuando cualquier componente de TF sea cuantitativa o cualitativamente deficiente, se producirá la ruptura de TF. Por lo tanto, existe una estrecha relación entre

el TF y el epitelio de la superficie ocular, y si alguno de ellos se vuelve disfuncional, esa relación se rompe y se inicia un círculo vicioso entre ellos (5)

La osmolaridad lagrimal elevada es un factor patológico clave y también un buen biomarcador para el diagnóstico de síndrome de ojo seco (DES), dado que se ha encontrado que el grado de osmolaridad lagrimal aumentada se correlaciona con la gravedad de la afección (4).

Dos tipos principales de ojo seco; Por deficiencia de lágrimas acuosas y ojo seco por evaporación. El ojo seco por deficiencia de lágrimas acuosas es causado por la falta de la secreción lagrimal y la conjuntiva al no poder secretar agua, mientras que el ojo seco evaporativo se produce debido a ciertas causas internas y externas que sirven para acelerar la evaporación de las lágrimas. Los trastornos en la glándula de Meibomio son la causa interna más común del ojo seco evaporativo. Además, los trastornos de la superficie ocular y el uso de lentes de contacto son las causas externas más comunes del ojo seco evaporativo (2).

Un componente frecuente del ojo seco es el dolor ocular, que suele ir acompañado de sensibilidad a la luz, sensación de cuerpo extraño, sequedad e irritación. Los pacientes a menudo informan dolor provocado por la exposición al viento, la luz y las temperaturas extremas. El dolor neuropático corneal puede ser intenso y puede caracterizarse como una sensación de ardor o escozor, dolor agudo o dolor sordo. Lo más probable es que estas percepciones se deban a nervios disfuncionales en la córnea ricamente innervada (11).

En la DE existe una relación crucial entre la inflamación de la superficie y el dolor ocular, en el que el dolor ocular asociado puede ser causado por cambios en los nervios provocados por la inflamación relacionada con la DE. (21)

Los pacientes clasificaron el dolor ocular como uno de los 3 resultados más importantes que deben ser examinados por los investigadores. Los pacientes lo describen en varios términos, que incluyen irritación, ardor, sequedad, fotosensibilidad y dolor, entre otros. El dolor de la EOS se puede experimentar en ausencia de daño tisular observable (p. ej., tinción corneal con fluoresceína). (23)

México tiene una prevalencia de hipotiroidismo primario del 1 %, su incidencia anual, se ha reportado de 3.5 por 1000 en mujeres y de 0.6 por 1000 en hombres (22).

El hipotiroidismo afecta hasta al 5% de la población general, y se estima que un 5% adicional no está diagnosticado. En todo el mundo, la deficiencia ambiental de yodo es la causa más común de todos los trastornos de la tiroides, incluido el hipotiroidismo, pero en áreas con deficiencia de yodo, la enfermedad de Hashimoto (tiroiditis autoinmune crónica) es la causa más común de insuficiencia tiroidea (6).

El hipotiroidismo primario es hasta 8-9 veces más común en mujeres que en hombres, y la prevalencia aumenta con la edad, con un pico de incidencia entre las edades de 30 y 50 años (6).

Los pacientes con trastornos de la tiroides tienden a sufrir sequedad ocular así como un daño significativo en la superficie ocular en comparación con los pacientes normales. La orbitopatía asociada a la tiroides (TAO), la enfermedad ocular tiroidea y la

oftalmopatía de Graves (OG) son ejemplos de afecciones inflamatorias orbitarias que a menudo se asocian con el síndrome del ojo seco (2).

Debido a los cambios en la velocidad de evaporación de las lágrimas, la osmolaridad de las lágrimas y la estructura alterada del parpado, el síndrome del ojo seco generalmente se observa en pacientes con trastornos de la tiroides (2).

Hay varias pruebas que se pueden utilizar para diagnosticar el ojo seco junto con los cuestionarios de ojo seco. Algunas pruebas diagnósticas pueden detectar la cantidad de lágrimas, mientras que otras detectan la calidad de las lágrimas. Se debe usar una combinación de pruebas ya que no existe una sola prueba que se pueda usar para diagnosticar la condición del ojo seco (2).

El cuestionario de ojo seco más común es el Índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI). Las pruebas más comunes utilizadas para detectar la cantidad de lágrimas son la prueba de Schirmer y las pruebas de hilo rojo de fenol (PRT). Las pruebas de helecho lagrimal (TF), tiempo de ruptura lagrimal (TBUT), altura del menisco lagrimal y osmolaridad son las pruebas más utilizadas para detectar la calidad de las lágrimas (2).

El OSDI ha demostrado una buena especificidad (0,83) y una sensibilidad moderada (0,60) a la hora de distinguir entre pacientes con ojo seco y sujetos normales. Este instrumento muestra una capacidad única para evaluar la frecuencia de los síntomas del ojo seco y su efecto en el funcionamiento visual del paciente (8).

Cuando se analizaron el OSDI y el tiempo de rotura lagrimal, se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa entre las puntuaciones de las pruebas; cuanto mayor o peor era la puntuación OSDI, menor o peor era el tiempo de ruptura de la lagrimal (8)

La medición TFBUT convencional, con un valor de corte de ≤ 10 s, produce una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 39 % (14).

El objetivo final del tratamiento de la DED es restaurar la homeostasis de la película lagrimal rompiendo el círculo vicioso que estimula la enfermedad (1).

Las gotas para los ojos y los lubricantes posiblemente pueden ayudar a los pacientes con trastornos de la tiroides al reducir la incomodidad ocular y suavizar la superficie ocular, proporcionando así una mejor visión y alivio de tales síntomas debilitantes (2).

2. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Se encontró que los pacientes con trastornos de la tiroides tenían niveles significativamente altos de sequedad ocular debido a factores asociados con el síndrome del ojo seco. El mecanismo por el cual ocurre tal sequedad ocular aún no está claro, aunque se han citado varios factores que incluyen baja producción de lágrimas, evaporación excesiva de lágrimas, inestabilidad lagrimal y alteraciones en la capa lipídica de la película lagrimal (2)

Chaves, W., Amador, D., Tovar, H., y colaboradores (2018) realizaron un estudio sobre la prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de consulta externa. Según sus hallazgos, la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto en la población general varía entre el 0,3 y el 3,7% en EE. UU, y entre el 0,2 y el 5,3% en Europa (Chaves et al., 2018, p. 24-30). (30)

Los estudios han demostrado que entre el 45% y el 85% de los pacientes con orbitopatía asociada a la tiroides (TAO) tienen síndrome de ojo seco, TAO es común en pacientes que padecen la enfermedad de Graves (80%), pero no es inusual en pacientes con hipotiroidismo. El ensanchamiento de la fisura palpebral, el exoftalmos, la deficiencia en la producción de lágrimas y la evaporación de las lágrimas son los principales factores que contribuyen a esta sequedad ocular. Varios informes han indicado una relación entre el trastorno de la glándula tiroides y la sequedad del ojo (2).

La relación entre los trastornos de la tiroides y el ojo seco puede entenderse desde una perspectiva fisiológica. Las hormonas de la hipófisis anterior, como los esteroides, la tiroxina e insulina, pueden modular el crecimiento, la diferenciación y la secre-

ción de la glándula lagrimal, así como la función de las glándulas de Meibomio. Las hormonas tiroideas (TH) también tienen efectos anabólicos y promueven la actividad de las glándulas lagrimales y exocrinas en los tejidos oculares y sus anexos (Sullivan et al., 2017, p. 284-333). (30)

Las enfermedades de la tiroides pueden tener impactos adversos en la glándula lagrimal, la película lagrimal y la superficie ocular. Este efecto negativo puede atribuirse a varios factores, como una menor aportación hormonal a los tejidos oculares y sus anexos, la presencia de enfermedad inflamatoria contigua o una mayor exposición de la superficie ocular debido al aumento de la hendidura palpebral (Sullivan et al., 2017, p. 284-333). (30)

Los autoanticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se expresan en individuos con oftalmopatía asociada a la tiroides. Estos receptores de TSH están presentes en la glándula lagrimal humana. Esta observación sugiere un mecanismo mediante el cual la autoinmunidad interrumpe la interacción hormonal y tisular, ya que estos anticuerpos se unen a las hormonas y/o sus receptores afines, lo que conduce a la disfunción de la glándula lagrimal (Rocha et al., 2013, p. 348-55). (30)

El hipotiroidismo provoca cambios tanto estructurales como bioquímicos en la glándula lagrimal, que incluyen un aumento en los niveles de expresión del receptor TH 1. Además, afecta los mecanismos que regulan la fisiología de la superficie ocular y la glándula lagrimal, tales como el estrés oxidativo, la inflamación de la glándula lagrimal, y la baja estimulación de las hormonas tiroideas sobre las glándulas exocrinas y el teji-

do epitelial de la superficie ocular (Dias et al., 2007, p. 3038-42).(30)

De acuerdo con el amplio estudio poblacional Beaver Dam Eye Study, la edad, el sexo femenino y la enfermedad tiroidea son factores de riesgo significativos para la enfermedad del ojo seco (Beaver Dam Eye Study). Además, según el reporte epidemiológico TFOS DEWS II, la enfermedad tiroidea es considerada un factor de riesgo probable para el síndrome de ojo seco (TFOS DEWS II report)(26).

"Los síntomas episódicos de ojo seco pueden ser desencadenados por una variedad de actividades y tensiones ambientales, incluyendo exacerbación de enfermedades autoinmunes sistémicas (Calonge et al., 2018)."(28)

En un estudio observacional descriptivo de corte transversal que incluyó a 59 pacientes, se observó que el 98,31% de ellos estaban bajo tratamiento médico para el hipotiroidismo con levotiroxina. Además, se encontró que el 86,44% de los pacientes presentaron positividad en el test de Índice de Superficie Ocular para la Disfunción (OSDI), siendo la mayoría de estos casos clasificados en el estadio severo (47,46%) (Caycedo Lozano et al., 2023, p. 163-169). (30)

En el estudio, se encontró que las pruebas con resultados positivos más representativos, definidos como alteraciones por encima del 60%, fueron el test de Ferning, seguido por el TBUT y el test de Schirmer I. Estos últimos dos presentaron el mayor porcentaje de casos clasificados como severos (Caycedo Lozano et al., 2023, p. 163-169).(30)

En el estudio, se observó un gran porcentaje de severidad en el test de Schirmer tipo I, con un 72,88%, y en el TBUT, con un 54,24%. Esto llevó a considerar que la población estudiada presenta un ojo seco mixto con un compromiso leve de células epiteliales, indicado por la baja positividad en la tinción con verde de lisamina, que fue del 32% (Caycedo Lozano et al., 2023, p. 163-169). (30)

En un estudio realizado por Alanazi et al., se encontró que la tasa de evaporación lagrimal es significativamente mayor en sujetos con hipotiroidismo en comparación con pacientes que tienen hipertiroidismo. Se observó que el daño en la superficie ocular en pacientes con trastornos tiroideos se relaciona con una disminución en la producción de lágrimas debido a la afectación de la glándula lagrimal. Además, esta afectación contribuye a la inestabilidad de la película lagrimal, resultando en un tiempo de rotura de la película lagrimal más corto (Alanazi et al., 2019, p. 1019–26).(30)

El proceso autoinmune puede generar efectos inflamatorios en la superficie ocular, particularmente en la conjuntiva, ya sea directa o indirectamente. Esto puede llevar a la hiperosmolaridad lagrimal debido a la evaporación de un reservorio acuoso reducido. La hiperosmolaridad en sí misma conduce a la inflamación de la superficie (Craig & Tomlinson, 1997, p. 8–13). (30)

A partir de la investigación llevada a cabo por Caycedo Lozano et al., se concluye que la población hipotiroidea en el centro oftalmológico estudiado presenta inestabilidad en la película lagrimal, como se evidencia por la positividad en los resultados de pruebas como NiBUT, test de Schirmer, Ferning y el Índice de Superficie Ocular para la

Disfunción (OSDI). Esto sugiere un cuadro de ojo seco mixto sin daño en las células epiteliales (Caycedo Lozano et al., 2023, p. 163–169).(30)

En un estudio observacional prospectivo, se examinaron los patrones de ruptura de la película lagrimal en 154 ojos/lados de 78 pacientes con enfermedad ocular tiroidea (TED) que cumplieran con los criterios de diagnóstico de ojo seco en Japón. Se observó que la TED induce con mayor frecuencia ojo seco acuoso deficiente, posiblemente debido a la afectación de la glándula lagrimal, aunque de manera relativamente suave. En conclusión, los patrones de ruptura de la película lagrimal en pacientes con TED parecen diferir de los observados en casos de ojo seco simple sin TED (Takahashi et al., 2021, p. 5288). (3)

Según los resultados obtenidos en un estudio realizado por Alanazi et al., se encontró que los pacientes con trastornos de la tiroides presentaban un nivel significativamente alto de ojo seco en comparación con los sujetos del grupo control. La puntuación en el Índice de Superficie Ocular para la Disfunción (OSDI) fue alta en los pacientes con trastornos de la tiroides en comparación con el grupo de control (Alanazi et al., 2019, p. 1019–1026). (2)

Como se indica en el informe DEWS II, no solo la inestabilidad de la película lagrimal (TF), sino también la hiperosmolaridad, la inflamación y el daño de la superficie ocular y las anomalías neurosensoriales juegan un papel etiológico en el ojo seco (3).

"Independientemente del evento iniciador específico, la enfermedad se perpetúa mediante un círculo vicioso de inflamación de la superficie ocular, inestabilidad de la

película lagrimal e hiperosmolaridad (Bron et al., 2017; Ganesalingam et al., 2019; Pflugfelder y de Paiva, 2017; Stern et al., 2010) " (28)

Pacientes que informaron dolor más intenso informaron con mayor frecuencia ardor, picazón, fotosensibilidad, dificultad para mantener los ojos abiertos y síntomas constantes asociados (todos $p < 0,05$) (23).

La mayoría de los pacientes con enfermedad ocular seca (EOS) crónica presentan brotes episódicos, Estos brotes suelen asociarse a una rápida exacerbación de los síntomas de incomodidad, seguida de un aumento prolongado de la inflamación.(28)

"Al igual que ocurre con otras enfermedades inflamatorias crónicas, la mayoría de los pacientes con Síndrome de Ojo Seco (DED) tienen una enfermedad crónica con un patrón sintomático episódico en lugar de continuo (Lienert et al., 2016)." (28)

En un brote agudo, la inflamación de la superficie ocular comienza con una respuesta inmunitaria innata inespecífica, en algunos casos seguida de una respuesta inmunitaria adaptativa más lenta pero más específica. En la superficie ocular, las células epiteliales son fundamentales para la respuesta inmunitaria innata. Las células epiteliales y otras células de la respuesta innata (neutrófilos, monocitos, macrófagos y células dendríticas) desencadenan brotes en respuesta a un aumento de la osmolaridad, detectado a través de receptores de patrón en su superficie celular. En última instancia, las vías de señalización descendentes activan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, con la consiguiente inflamación y síntomas. En la DED crónica, las células T patógenas se han infiltrado en los tejidos de la superficie ocular. Es

probable que la respuesta inmunitaria adaptativa establecida provoque reagudizaciones a umbrales más bajos de estrés, manteniéndose la inflamación durante un periodo más largo. (28)

"Algunas de las citocinas y quimiocinas asociadas al Síndrome de Ojo Seco (DED) son conocidos neurosensibilizadores que podrían reducir el umbral necesario para desencadenar impulsos nerviosos y potenciar las molestias oculares (Watkins et al., 2007). Por desgracia, el ciclo persiste a menos que se instaure un tratamiento antiinflamatorio adecuado." (28)

De acuerdo con el estudio de encuesta realizado por la Academia Americana de Oftalmología en 2003, se ha demostrado que el impacto de la sequedad ocular de moderada a grave es comparable al de la angina de pecho de moderada a grave en términos de calidad de vida (Academia Americana de Oftalmología, 2003) (27)

Encontramos una asociación similar de aumento del dolor ocular con una edad más joven, antecedentes de cirugía refractiva, puntajes OSDI más altos y tinción corneal más baja (discordancia entre signos y síntomas), y un diagnóstico de trastornos psicológicos como depresión, fibromialgia, ansiedad y migrañas. (23)

Este es el primer estudio que analiza sistemáticamente la eficacia subjetiva de estos tratamientos específicamente para el componente de dolor del ojo seco. La mayoría de los pacientes con EOS informan algún grado de dolor ocular. En un estudio reciente de 118 pacientes con dolor ocular asociado al ojo seco, el 14% de los pacientes quienes usaron lágrimas artificiales reportando ninguna mejoría, 55% mejoría parcial y 31% "mucho" mejoría. Además, en nuestra serie, el 71% de los pacientes del grupo de

dolor intenso experimentaron un alivio parcial o total del dolor con lágrimas artificiales. Aunque menos eficaces en pacientes con un componente de dolor ocular más intenso que en aquellos sin dolor ocular, las lágrimas artificiales siguen siendo el medicamento oftálmico tópico con mayor eficacia en el tratamiento del dolor ocular relacionado con el ojo seco y el colirio de primera línea. Esto destaca la importancia de tratar el componente subyacente del ojo seco en pacientes con dolor ocular para mejorar sus síntomas. (23)

Los pacientes con dolor intenso representan solo una pequeña fracción de la población total de ojo seco. Aunque responde menos a la terapia en comparación con aquellos con dolor ocular menos severo, se informa alguna mejoría en muchos con el tratamiento de la EOS subyacente, y la terapia tradicional del ojo seco debe iniciarse primero (23)

Los medicamentos antiinflamatorios se utilizan a menudo en el tratamiento del dolor crónico, ya que la inflamación puede causar daño a los nociceptores, modificar y modular las neuronas del sistema nervioso y amplificar la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central. En nuestra serie, se reportó una mayor tasa de respuesta para colirios esteroides en comparación con ciclosporina A 0,05% y lifitegrast, lo que puede explicarse por el espectro más amplio de bloqueo de corticosteroides del dolor inflamatorio. (23)

Los AINE actúan para inhibir las enzimas ciclooxigenasas, lo que reduce la producción de prostaglandinas involucradas en la mediación del dolor. El dolor es una experiencia subjetiva con variaciones interpersonales e intrapersonales significativas.

se han desarrollado y validado la escala analógica visual (EVA), el Cuestionario de dolor de McGill y la Intensidad actual del dolor. (24)

Los AINE tópicos también son una opción segura, con una baja tasa de eventos adversos asociados. Un metanálisis de ECA que investigó los AINE tópicos para el dolor en más de 2800 pacientes mostró que no existía diferencia entre los AINE y el placebo en términos de eventos adversos locales o sistémicos, que fueron raros en ambos grupos. Los efectos secundarios más comunes después de la administración de NSAID incluyen ardor transitorio, escozor e hiperemia conjuntival, que típicamente son leves y se resuelven solos. Los eventos adversos serios y severos incluyen infiltrados corneales, defectos epiteliales y reportes raros de derretimiento corneal. La toxicidad sistémica es posible, pero no está claro si esta preocupación es clínicamente significativa (24)

"Los antiinflamatorios no esteroideos pueden inhibir la ciclooxigenasa (COX) y bloquear la síntesis de prostaglandinas (PG, moduladores de la inflamación), con lo que se atenúa la inflamación (Smith et al., 2014). Algunos estudios han demostrado la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco (Johnson et al., 2015)" (29)

"El diclofenaco sódico (2-((2,6-diclorofenil) amino) fenilacetato sódico) es un antiinflamatorio no esteroideo de uso común. Liu et al. afirmaron que las gotas oftálmicas de diclofenaco sódico combinadas con hialuronato sódico aliviaban los síntomas clínicos de los pacientes con enfermedad del ojo seco (Liu et al., 2017). Li et al. afirmaron que

los pacientes que recibían gotas oftálmicas de diclofenaco sódico combinadas con gel lagrimal artificial tenían una tasa de curación considerablemente mayor, una tasa normal de secreción lagrimal y una tasa de lágrimas normal que los del grupo de control (Li et al., 2017)"(29)

El diclofenaco parece proteger a las células contra el daño celular inducido por la hiperosmolaridad y NFAT5 jugaría un papel importante en esta acción protectora. Los hallazgos informados aquí también pueden indicar que la administración tópica de diclofenaco en los ojos puede ser terapéuticamente beneficiosa para los pacientes con (síndrome de ojo seco) DES (4).

En un modelo de rata para el ojo seco, la administración tópica de diclofenaco en los ojos redujo el daño a la superficie ocular y suprimió la apoptosis de las células epiteliales oculares. Estos resultados sugieren que la administración tópica de diclofenaco en los ojos podría servir como una buena terapia candidata para los pacientes con DES (4).

Los avances recientes en la fisiopatología de la enfermedad del ojo seco (EOS) aclararon que el tratamiento no debe centrarse solo en la calidad o cantidad de la película lagrimal, sino también en la pérdida de homeostasis de la superficie ocular, bloqueando el círculo vicioso de inflamación crónica y daño ocular (1).

Los colirios de diclofenaco se utilizan ampliamente para el tratamiento de la inflamación ocular, como la queratitis, la conjuntivitis, la uveítis y la inflamación posoperatoria (4)

En comparación con los corticosteroides y la ciclosporina A, la administración tópica de

diclofenaco en los ojos tiene ciertas ventajas de seguridad, al estar libre de los efectos adversos asociados con el uso de corticosteroides (como aumento de la PIO, opacificación del cristalino y cataratogénesis) o ciclosporina A (como síntomas de quemazón e hiperemia conjuntival) (4)

La ciclosporina es principalmente soluble en emulsiones oleosas debido a su elevada hidrofobicidad; estas emulsiones se toleran mal, tienen un tiempo de residencia corto en la superficie ocular y van acompañadas de una elevada irritación. Además, el uso prolongado de ciclosporina puede causar efectos secundarios como nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión e hiperlipidemia (29)

"Se informó que el nivel de PGE2 en el líquido lagrimal aumentó en los pacientes con Síndrome de Ojo Seco (DES, por sus siglas en inglés) en comparación con los voluntarios sanos, y que algunos AINE (como el bromfenaco sódico [bromfenac]) resultaron ser supresores eficaces de la inflamación asociada con el DES (Cuña et al., 2012) . Estos resultados sugieren que la administración tópica de diclofenaco en los ojos puede ser una buena terapia candidata para DES.(4)

"Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden impedir la síntesis de PG. En concreto, la COX, como proteína enzimática importante en la progresión de la inflamación, puede catalizar el ácido araquidónico para producir mediadores inflamatorios como las PG y los factores de necrosis tumoral (TNF), acelerando así el proceso de progresión inflamatorio (El-Shazly et al., 2008)"(29)

"Debido a la falta de anillos esteroideos, los antiinflamatorios no esteroideos son muy seguros y no desarrollan los efectos secundarios de las hormonas esteroideas, como hipertensión ocular, queratitis estromal e inhibición del crecimiento de las células epiteliales (Ke-Ju, 2013)"(29)

"Aragona et al. informaron que los antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina y el diclofenaco mejoraban la sensibilidad corneal y el daño de la superficie ocular en pacientes con síndrome de Sjögren (Aragona et al., 2005)"(29)

"El diclofenaco sódico, un antiinflamatorio no esteroideo empleado en este estudio, se utiliza comúnmente y tiene un perfil de seguridad elevado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias oculares como la queratitis, la conjuntivitis y la inflamación postoperatoria (Bodaghi y Bahram, 2014) (29)

Estudios clínicos relacionados también han revelado efectos mejoradores del diclofenaco en pacientes con enfermedad del ojo seco (Liu et al., 2017). Basándonos en este trabajo, creemos que el diclofenaco sódico ejerció su eficacia terapéutica disminuyendo la síntesis de prostaglandinas endógenas e inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX) (Schalnus y Schalnus, 2003)".(29)

Los hallazgos de este estudio muestran que la clasificación del subtipo DE basada en FBUP se correlaciona bien con la gravedad del dolor ocular en comparación con otros hallazgos objetivos. (21)

3. JUSTIFICACIÓN

El ojo seco, independientemente de su origen, se asocia con niveles variables de inflamación de la superficie ocular. Los fenómenos inflamatorios asociados con ojo seco pueden ser inmunomediados y/o inducidos por la secreción local de prostaglandinas, se desconoce cuál de los dos mecanismos tiene el papel preponderante en la génesis de la lesión. No obstante, es razonable suponer que las prostaglandinas inflamatorias se liberan como resultado del daño epitelial. En comparación con los corticosteroides y la ciclosporina A, la administración tópica de diclofenaco ocular tiene ventajas de seguridad, al estar libre de los efectos adversos asociados. Una terapia con agentes antiinflamatorios no esteroideos en asociación con sustitutos de lágrimas podría ser una terapia eficaz para la reducción de la inflamación de la superficie y dolor ocular. Y de esta forma actuar en consecuencia para mejorar la atención de los pacientes; además las herramientas propuestas en el presente protocolo no representan un costo adicional al originado por la propia atención médica. La información obtenida en este trabajo puede servir también a mediano plazo para realizar nuevos estudios que permitan valorar como una opción principal la combinación Hipromelosa solución oftálmica y Diclofenaco solución oftálmica para controlar la inflamación y el dolor ocular en la enfermedad de ojo seco y a largo plazo esta información podría mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes (disminución de síntomas y signos persistentes, productividad laboral, calidad de vida). Este trabajo es relevante, pues representa una oportunidad para tratar de manera temprana a aquellos pacientes que serán respondedores o no respondedores a la combinación Hipromelosa solución oftálmica y Diclofenaco solución oftálmica.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Los pacientes con trastornos de hipotiroidismo tienen un nivel significativo de resequedad ocular así como un daño en la superficie ocular, en comparación con funcionamiento normal de la tiroides. Los cambios en la velocidad de evaporación de las lágrimas, la osmolaridad de las lágrimas, la estructura alterada del párpado, la anomalía en la composición y el perfil proteicos de la película lagrimal y la inflamación ocular mediada por los linfocitos T juega un papel fundamental en la patogenia del síndrome del ojo seco en pacientes con trastornos de la tiroides.

En general históricamente se han utilizado sustitutos de lágrimas para proporcionar lubricación ocular a la superficie ocular, los avances recientes en la fisiopatología de la enfermedad del ojo seco relacionado al paciente con hipotiroidismo sugieren que el tratamiento no debe centrarse solo en la calidad o cantidad de la película lagrimal, sino también en la pérdida de homeostasis de la superficie ocular, bloqueando el círculo vicioso de inflamación crónica y daño ocular en pacientes con hipotiroidismo, que en última instancia promueve la enfermedad. Sé dispone de información limitada sobre la aplicación de la terapia combinada de Hipromelosa solución oftálmica al 0.5% y Diclofenaco 0.1% solución oftálmica que nos orienten sobre una adecuada respuesta al síndrome de ojo seco en mujeres secundario a hipotiroidismo, con mejoría en determinado tiempo en la inflamación y calidad óptica. Por lo tanto, considerando la ventaja de los colirios de diclofenaco para tratar el dolor ocular en el síndrome de ojo seco, ya que este fármaco no solo tiene efectos antiinflamatorios también esta libre de los efectos adversos asociados. Sobre esta base, propongo que las gotas oftálmicas de diclofenaco podrían ser terapéuticamente

beneficiosas a los pacientes con trastornos de la tiroides con ojo seco al reducir la incomodidad ocular y mejorar la calidad lagrimal, comparado con las opciones de tratamiento principales actualmente en el mercado para controlar la inflamación representando un costo adicional al paciente.

Por lo anterior, en pacientes femeninas detectadas con síndrome de ojo seco secundario a Hipotiroidismo, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la eficiencia del tratamiento combinado Hipromelosa solución oftálmica al 0.5% y Diclofenaco solución oftálmica sobre la calidad lagrimal en mujeres con síndrome de ojo seco secundario al hipotiroidismo?

5. HIPOTESIS

Hipótesis nula: En pacientes femeninos con síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo, no tendrán mejora en la calidad lagrimal a los 15 días posteriores al tratamiento con Hipromelosa y Diclofenaco.

Hipótesis alternativa: En pacientes femeninos con síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo, tendrán mejora en la calidad lagrimal a los 15 días posteriores al tratamiento con Hipromelosa y Diclofenaco.

6. OBJETIVOS

Objetivo: Determinar la eficiencia de hipromelosa con diclofenaco en la calidad lagrimal en mujeres con síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo.

Objetivos específicos:

a) Clasificar la gravedad de la enfermedad de superficie ocular según su sintomatología a través del test de OSDI (Ocular Surface Disease Index).

b) Identificar los cuadrante con tinción corneal con fluoresceína

b) Cuantificar el tiempo de ruptura lagrimal (TBUT).

Inicial y posteriormente a la adición de tratamiento lubricante-antiinflamatorio y evaluar el cambio promedio.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

- Por el objetivo general: Experimental
- Por maniobra que realizará el investigado: Analítico
- Por la temporalidad: Longitudinal.
- Por la institucionalidad: Unicentrico.
- Por la obtención de los datos: Casos y controles
- Por la información obtenida: Ambilectivo.
- Por número de centros a participar: Homodémico.

7.1. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

El presente protocolo se llevo a cabo en el servicio de oftalmología de las HGZ20 y UMMA OOAD en Puebla, a partir de que se autorice el protocolo por el SCLIS y hasta terminar de otorgar el tratamiento con hipromelosa y diclofenaco a los pacientes del grupo de casos.

7.2. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO DE TRABAJO

La población de estudio: comprendió a los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que acudieron a los servicios de oftalmología de las HGZ20 y UMMA OOAD en Puebla durante el periodo en que se llevó a cabo el presente estudio.

7.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

a)- Criterios de Inclusión:

- Derechohabientes mujeres con edad igual o mayor a 50 años de edad.
- Género femenino.

-Que acudan a los servicios de oftalmología de las HGZ20 y UMMA OOAD con síntomas de síndrome de ojo seco.

-Diagnóstico previo de hipotiroidismo.

-Sin criterios para envío a tercer nivel de atención.

-Acepten participar en el estudio y firmen Carta de Consentimiento Informado.

b)- Criterios de exclusión:

- Alergia y/o intolerancias conocidas al diclofenaco o hipromelosa

-Que ya hayan iniciado o terminado previamente tratamiento con esteroides.

-Pacientes con cualquier tipo de condición física o mental que impida el seguimiento de las indicaciones médicas.

c)- Criterios de eliminación:

-Derechohabientes que soliciten su egreso voluntario.

-Datos incompletos necesarios para el seguimiento.

-Se perdió el seguimiento de 15 días.

8. ESTRATEGIAS DE MUESTREO

8.1. MARCO POBLACIONAL.

A. Población diana: Pacientes con síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo en femeninos mayores de 50 años

B. Población accesible: Pacientes con síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo en femeninos mayores de 50 años que acudan a los servicios de oftalmología de las HGZ20 y UMMA OOAD.

El estudio se llevó a cabo a partir de la aprobación del Comité de Investigación del Hospital de HGZ20 La Margarita hasta noviembre de 2024.

8.2. DISEÑO MUESTRAL.

Descriptivo por conveniencia: Desde la autorización del comité de ética e investigación hasta 6 meses posteriores a la misma.

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valor o medida
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, y hacen posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética.	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Edad	El tiempo es una magnitud física con la que se mide la duración o separación de acontecimientos.	Tiempo que ha transcurrido un ser vivo desde que nace hasta que muere.	Cuantitativa	Razón	1-años
Tiempo de ruptura lagrimal (TFBUT)	Los principios para la selección de pruebas por parte del Panel Mexicano de Expertos en Enfermedad de Ojo Seco fueron su capacidad diagnóstica, invasividad mínima , objetividad, practicidad y aplicabilidad clínica. Nueve criterios fueron considerados	Con tiras de fluoresceína se pide al paciente que mire hacia abajo y se toca suavemente una tira contra la conjuntiva superior. El valor de corte para el ojo seco es <10 s. clasificación de severidad :	Cuantitativa	Nominal	0.-Normal 1.-Leve 2.-Moderado 3.-Severa

	y discutidos ,este es un criterio . La TFBUT se utiliza para evaluar la estabilidad de la película lagrimal El intervalo de tiempo entre el último parpadeo y la primera aparición de manchas oscuras en la película lagrimal precorneal se registra en segundos	Leve 8-10 seg . Moderada: 5-7 seg . Severa < 5 seg			
Cuestionario Osdi	Los principios para la selección de pruebas por parte del Panel Mexicano de Expertos en Enfermedad de Ojo Seco fueron su capacidad diagnóstica, invasividad mínima, objetividad, practicidad y aplicabilidad clínica. Nueve criterios fueron considerados y discutidos, este es un criterio. Cuestionario de 12 ítems evalúa rápidamente los síntomas de irritación ocular en la enfermedad del ojo seco y los efectos que tiene sobre la función relacionada con la visión en la última semana de vida del paciente. Tiene 3 subescalas: síntomas oculares, función relacionada con la visión y desencadenantes ambientales.	Los pacientes califican sus respuestas en una escala de 0 a 4, donde 0 corresponde a "ninguna vez" y 4 corresponde a "todo el tiempo". Categorías de clasificación: Normal (0) Leve (1) - Puntuación de 13 a 22 Moderado (2) - Puntuación de 23 a 32 Grave (3) - Puntuación de más de 33	Cuantitativa	Nominal	0.-Normal 1.-Leve 2.-Moderado 3.-Grave

Tinción corneal con fluoresceína (prueba CFS)	Los principios para la selección de pruebas por parte del Panel Mexicano de Expertos en Enfermedad de Ojo Seco fueron su capacidad diagnóstica, invasividad mínima, objetividad, practicidad y aplicabilidad clínica. Nueve criterios fueron considerados y discutidos, este es un criterio. La prueba CFS evalúa la integridad del epitelio corneal. Tras sacudir el exceso de solución salina de una tira estrecha de fluoresceína, ésta debe instilarse en el canto externo para evitar alteraciones de la superficie ocular. Para obtener resultados óptimos, la visualización debe producirse entre uno y tres minutos después de la instilación del colorante, lo que permite extenderlo por toda la superficie ocular y obtener su máxima intensidad de fluorescencia. Se clasifica el patrón de tinción según los cuadrantes corneales, incluido el centro afectado.	Severidad leve :Un cuadrante (pero no el centro) o ausencia de tinción.Moderada :Dos o tres cuadrantes y/o tinción parcial del centro.Todo el centro de la córnea y/o >3 cuadrantes con lesiones epiteliales	Cuantitativa	Nominal	0.-Normal 1.-Leve 2.-Moderado 3.-Grave
---	--	--	--------------	---------	---

Diagnóstico de Hipotiroidismo	Se basa completamente en hallazgos bioquímicos repetidos, concentraciones séricas de TSH por encima y concentraciones de tiroxina libre por debajo del rango de referencia normal	Cuantificación de la hormona estimulante de tiroides (TSH), la cual debe acompañarse con la tiroxina libre (T4L	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1.-Si 2.-No
Diagnóstico de síndrome de ojo seco	Enfermedad multifactorial de la superficie ocular caracterizada por una pérdida de homeostasis de la película lagrimal, y acompañada de síntomas oculares, en los que la inestabilidad de la película lagrimal y la hiperosmolaridad, la inflamación y el daño de la superficie ocular, y las anomalías neurosensoriales desempeñan funciones etiológicas.	Mediante Combinación de cuestionario de Oodi, Tiempo de ruptura lagrimal	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1.-Si 2.-No
Tratamiento con hipromelosa + diclofenaco	Medicamentos otorgados para el tratamiento de la lubricación de la superficie ocular y la inflamación ocular.	Se documentó en el expediente clínico si el paciente recibió este tipo de medicamentos	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1.-Si 2.-No

Eficacia de diclofenaco	Curso clínico, favorable o desfavorable, que ha tenido un paciente posterior a la administración de medicamentos.	Evolución, favorable o no, que ha tenido el paciente a los 3, 7 y 15 días de iniciado el tratamiento Diclofenaco oftálmico y que se evaluará la calidad lagrimal, al compararlo con un paciente que no recibió Diclofenaco oftálmico.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Sí (favorable) 2.No (No favorable)
Seguridad de Diclofenaco	Existencia de signos y/o síntomas relacionados con la ingesta de medicamentos.	Presencia de signos y/o síntomas que presenta el paciente y que se han descrito como secundarios a Diclofenaco oftálmico, al compararlo con un paciente que no recibió Diclofenaco oftálmico.	Cualitativa	Nominal politémica	1.Queratitis 2. Ardor 3. Visión borrosa 4. Prurito 5.Fotosensibilidad

10. ESTRATEGIA DE TRABAJO

El presente protocolo de estudio se sometió a evaluación por parte del CLIS. Una vez autorizado, se realizó la siguiente estrategia de trabajo:

- Se incluyeron en el estudio a todas las derechohabientes de género femenino mayores de 50 años de edad que acudieron a los servicios de oftalmología de las HGZ20 y UMMA OOAD y que cumplían con los Criterios de Selección establecidos.
- Se contó con la colaboración de profesionales del HGZ20 y UMMA OOAD, las ubicaciones donde se llevó a cabo el estudio. El investigador Daniel Sánchez Rodríguez proporcionó una explicación detallada del protocolo a todos los pacientes que cumplían con los criterios de selección y los invitó a participar. En caso de aceptar, los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado.
- En caso de que el paciente aceptara participar en el estudio y firmara la carta de consentimiento informado, el investigador Daniel Sánchez Rodríguez registró las variables basales, cuestionario de OSDI, prueba de tiempo de ruptura lagrimal y tinción corneal con fluoresceína en la hoja de recolección de datos. Se corroboró que se llevaran a cabo estos estudios y los resultados fueron anotados en la hoja de recolección de datos.
- En caso de que el paciente aceptara participar en el estudio y firmara la carta de consentimiento informado, el investigador Daniel Sánchez Rodríguez registró las variables basales: cuestionario de OSDI, prueba de tiempo de ruptura lagrimal y tinción corneal con fluoresceína en la hoja de recolección de datos. Además, verificó la realización de dichos estudios y anotó los resultados en la hoja de recolección de datos.
- Se les solicitaron datos personales tales como domicilio y número(s) telefónico(s).

- De manera consecutiva (un paciente para el grupo control y otro paciente para el grupo de casos), los pacientes se dividieron en dos grupos; un grupo fue el de casos y el otro, el de control, con igual número de participantes en ambos grupos apareados 1 a 1, por edad, género y comorbilidades.
- A los pacientes pertenecientes al grupo de casos, se le envió a su domicilio con el siguiente tratamiento: hipromelosa (dosis 0.5% una gota cada 4 horas por 15 días) y diclofenaco una gota cada 8 horas por 15 días) Día 0.
- A los pacientes del grupo de controles, se le envió a su domicilio con el tratamiento único de hipromelosa 0.5% 1 gota cada 4 horas. Día 0.
- Posteriormente, en los días 3, 7 y 15 de iniciado el tratamiento, se les dio el seguimiento a los pacientes vía telefónica, solicitando información sobre el estado de salud que presentan en ese momento, determinando como favorable y no favorable, de acuerdo a la información dada por el paciente y/o familiar, auxiliándose con una lista de cotejo (Anexo 6).
- El cuestionario de Osdí se realizó en los siguientes 15 días posterior al tratamiento hipromelosa y diclofenaco.
- La prueba de tiempo de ruptura lagrimal se realizó en los siguientes 15 días posterior al tratamiento hipromelosa y diclofenaco.
- La observación de tinción corneal se realizó en los siguientes 15 días posterior al tratamiento hipromelosa y diclofenaco.
- 15 días posterior a la colocación del tratamiento hipromelosa con diclofenaco se realizó prueba de tiempo de ruptura lagrimal, cuestionario de Osdí, tinción de fluoresceína, concluyendo si es respondedor o no respondedor a la terapia combinada.

- A partir de entonces se realizó mediciones; el investigador Daniel Sánchez Rodríguez anotó los resultados en la hoja de recolección de datos. De este modo se obtuvo determinaciones de mejoría de la calidad lagrimal.
- Al terminar el seguimiento de cada paciente, se comparó la eficacia del tratamiento solo con hipromelosa y la terapia combinada hipromelosa con diclofenaco en la mejoría de la calidad lagrimal.
- Una vez obtenida toda la información de los pacientes se procedió a realizar el análisis de información final. Los pacientes no respondedores y los que se perdieron durante el seguimiento se hubieran analiza por separado.

11. RECOLECCIÓN DE DATOS

- Una vez terminado de recolectar los datos de todos los pacientes ingresados a nuestro protocolo durante los 6 meses que duro el tiempo de reclutamiento de los mismos, se vacio toda la información obtenida mediante el Instrumento de Recolección de Datos al programa estadístico SPSS v.25 para realizar la estadística final.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

- Toda la información recolectada en las hojas del Instrumento de Recolección de Datos (Anexo 4), así como las características de los participantes y los resultados, se procesaron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la distribución de los datos. Estos datos se vaciaron en el programa estadístico SPSS v.25, donde fueron procesados y analizados

- - Después de análisis univariado se realizó el análisis inferencial se llevará a cabo en dos etapas, primero mediante análisis bivariado por diferencia de medias y después mediante regresión lineal múltiple, con un nivel de significancia de 0.05.

13.LOGÍSTICA

13.1. Recursos humanos

Dra. Elvira Carolina Cantú García. Médico Oftalmólogo adscrito a la UMAA HGZ 20.

Dra. Patricia Seefoó Jarquín .CCEIS.Adscrita a Hospital General de Subzona con Umf 8, OOAD Tlaxcala.

Dr. Daniel Sánchez Rodríguez.Residente de Oftalmología del Hospital General de Zona No. 20.

13.2 Recursos materiales

Medicamento (Diclofenaco e Hipromelosa solución oftálmica), material bibliográfico, hojas de recolección de datos, papelería, computadoras, impresora y paquete de análisis estadístico SPSS v.25.

13.3 Recursos financieros

Los propios del Instituto Mexicano del Seguro Social y de los investigadores.

13.4 Factibilidad

Esta investigación es viable, ya que se dispone de los recursos materiales necesarios, como el Diclofenaco e Hipromelosa solución oftálmica, así como suficientes participantes humanos. Además, se cuenta con la infraestructura adecuada en la cual se llevo a cabo la investigación, específicamente en el HGZ20 y UMMA OOAD. Este estudio servirá como punto de partida para futuras investigaciones y el seguimiento de nuestra población derechohabiente.

14. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio analiza los principios establecidos en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial (AMM), adoptada durante la 18ª asamblea general en Helsinki, Finlandia, en junio de 1964. la declaración ha sido enmendada en varias ocasiones por la AMM, incluyendo las asambleas de la AMM en Tokio, japon (octubre 1975), Venecia, Italia (octubre 1983), Hong Kong (septiembre 1989), Somerset West, áfrica (octubre 1996), Edimburgo, escocia (octubre 2000), Washington (2002), Tokio, japon (2004), y Seúl (octubre 2008). Estos principios éticos proporcionan orientación para médicos y otros involucrados en investigación médica en seres humanos. Subrayan que el deber del médico es proteger y mejorar la salud de las personas, y que su conocimiento y conciencia deben servir a este deber. Además, este estudio se adhiere a las normas éticas propuestas en la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título primero, artículo 3º, apartado II, que destaca la importancia de comprender las relaciones entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social. También se considera el artículo 13º del título segundo, que enfatiza el respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los sujetos de investigación en cualquier estudio que involucre a seres humanos. Asimismo, se garantiza la privacidad y confidencialidad de la información del individuo sujeto a investigación, y se cumple con el artículo 16, asegurando que la investigación implique un riesgo mínimo. Además, se toma como referencia la declaración de Helsinki de la AMM en su última revisión en la 64ª asamblea general en fortaleza, Brasil, en octubre de 2013. también se hace referencia al código de Núremberg, que subraya que la experimentación debe perseguir resultados beneficiosos para la sociedad que no puedan obtenerse de otras formas y

debe evitar ser aleatoria o innecesaria. Igualmente, se considera el informe Belmont, que establece la importancia de distinguir entre investigación biomédica o del comportamiento y la práctica terapéutica aceptada, asegurando una revisión adecuada para proteger a los sujetos humanos de investigación, incluso en situaciones en las que la línea entre investigación y práctica no está claramente definida.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

“EFICIENCIA DE HIPROMELOSA CON DICLOFENACO EN LA CALIDAD LAGRIMAL EN FEMENINOS CON SINDROME DE OJO SECO SECUNDARIO A HIPOTIROIDISMO”

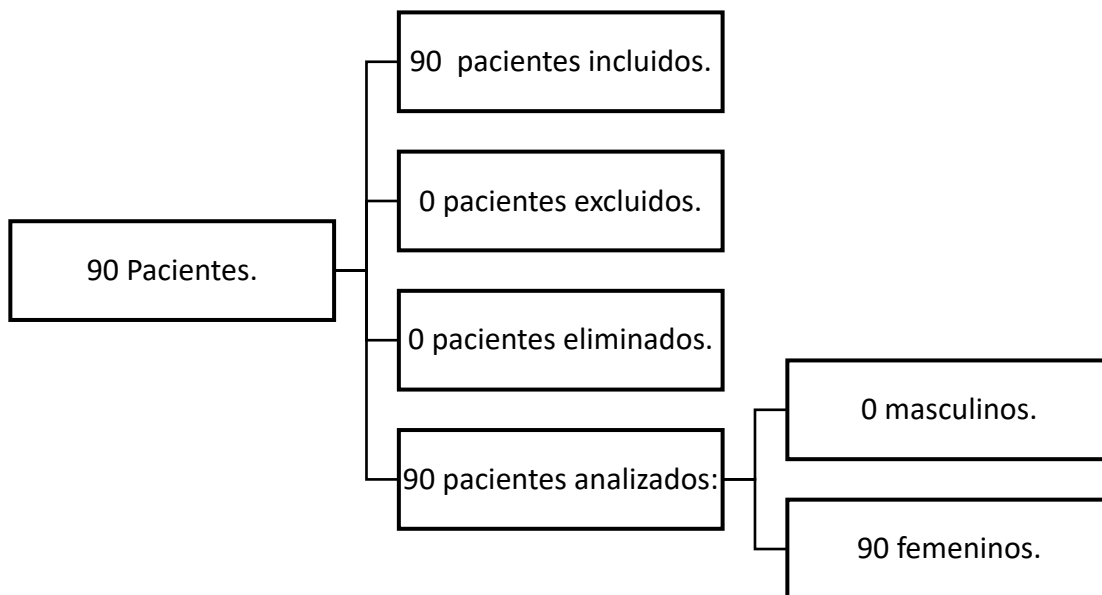
Diagrama de Gantt.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
Actividades	Primer bimestre	Segundo bimestre	Tercer bimestre	Cuarto bimestre	Quinto bimestre	Sexto bimestre
Búsqueda bibliográfica	X	X	X	X	X	X
Redacción del protocolo	X					
Aprobación del protocolo		X				
Recolección de información			X	X	X	
Análisis de datos					X	
Escrito final y publicación						X

16. RESULTADOS

Los resultados de este estudio denominado: Eficiencia de hipromelosa con diclofenaco en la calidad lagrimal en mujeres con síndrome de ojo seco secundario al hipotiroidismo del Hospital General de Zona Número 20 IMSS, se aplicó en 90 pacientes, en los cuales no hubo exclusión, con rango de edad de 60 a 78 años, edad promedio de 65.5, con una desviación estándar de ± 3.91 años.

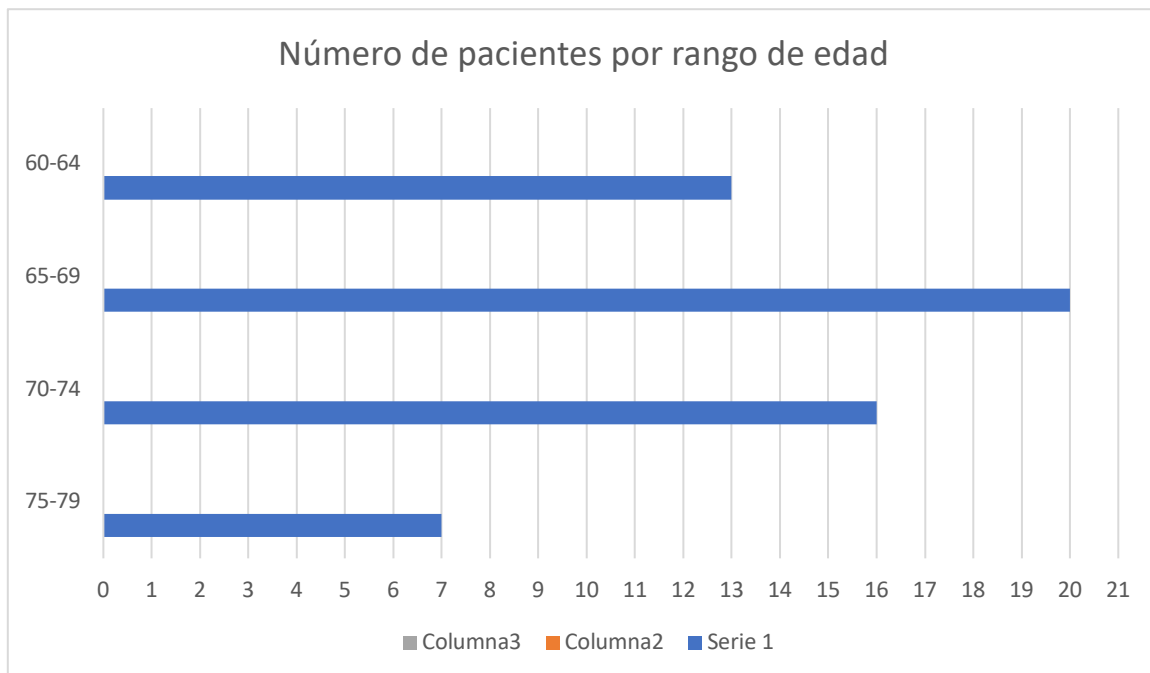
A continuación, se presenta la distribución de los pacientes estudios:



CON RELACIÓN A LA EDAD

Media	65.54444
Error típico	0.41301
Mediana	66
Moda	62
Desviación estándar	3.918155
Varianza de la muestra	15.35194
Curtosis	1.729811
Coefficiente de asimetría	1.017637
Rango	18
Mínimo	60
Máximo	78
Suma	5899
Cuenta	90
Nivel de confianza(95.0%)	0.820642

Estas estadísticas resumen la distribución de edades en mi muestra y proporcionan información sobre la tendencia central, dispersión y forma de la distribución.



Se muestra número de paciente de acuerdo con la edad con síndrome ojo seco secundario a hipotiroidismo en el Hospital General de Zona Número 20.

RUPTURA LAGRIMAL

		N	Rango promedio	Suma de rangos
RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS SEGUIMIENTO – RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS BASAL	Rangos negativos	0 ^a	.00	.00
	Rangos positivos	90 ^b	45.50	4095.00
	Empates	0 ^c		
	Total	90		

a. RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS SEGUIMIENTO < RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS BASAL

b. RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS SEGUIMIENTO > RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS BASAL

c. RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS SEGUIMIENTO = RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS BASAL

Estadística de prueba a

RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS SEGUIMIENTO – RUPTURA LAGRIMAL EN SEGUNDOS BASAL

Z	-9.436 ^b
Sig. asintótica(bilateral)	.000

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos negativos.

Tabla de frecuencia

TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL BASAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEVE	85	94.4	94.4	94.4
	MODERADO	5	5.6	5.6	100.0
	Total	90	100.0	100.0	

TIEMPO DE RUPTURA LAGRIMAL SEGUIMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEVE	90	100.0	100.0	100.0

Al aplicar la prueba estadística de Wilcoxon se encontró una $Z=-9.426^b$ y una $p=.000$, lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de ruptura del lagrimal posterior al tratamiento.

CUESTIONARIO OSDI

Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

Rangos		N	Rango promedio	Suma de rangos
OSDI EN PUNTOS SEGUIMIENTO – OSDI EN PUNTOS BASAL	Rangos negativos	89 ^a	45.00	4005.00
	Rangos positivos	0 ^b	.00	.00
	Empates	1 ^c		
	Total	90		
a. OSDI EN PUNTOS SEGUIMIENTO < OSDI EN PUNTOS BASAL				
b. OSDI EN PUNTOS SEGUIMIENTO > OSDI EN PUNTOS BASAL				
c. OSDI EN PUNTOS SEGUIMIENTO = OSDI EN PUNTOS BASAL				

Estadístico de prueba a

OSDI en puntos seguimiento – OSDI en puntos basal

Z	-8.223 ^b
Sig. asintótica(bilateral)	.000

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos positivos.

ESTADÍSTICOS

		OSDI BASAL	OSDI SEGUIMIENTO
N	Válido	90	90
	Perdidos	0	0

TABLA DE FRECUENCIA

OSDI BASAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEVE	85	94.4	94.4	94.4
	MODERADO	5	5.6	5.6	100.0
	Total	90	100.0	100.0	

OSDI SEGUIMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEVE	90	100.0	100.0	100.0

Al aplicar la prueba estadística de Wilcoxon se encontró una $Z=-8.223^b$ y una $p=.000$, lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa en el cuestionario OSDI posterior al tratamiento

TABLA DE FRECUENCIA

TINCIÓN CORNEAL BASAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEVE	85	94.4	94.4	94.4
	MODERADO	5	5.6	5.6	100.0
	Total	90	100.0	100.0	

El porcentaje acumulado muestra cómo se acumula gradualmente el porcentaje a medida que avanzamos en la lista de categorías. En este caso, el 94.4% del total de observaciones se encuentra en la categoría "LEVE", y el 100.0% del total se alcanza cuando incluimos ambas categorías, "LEVE" y "MODERADO"

TINCIÓN CORNEAL SEGUIMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LEVE	90	100.0	100.0	100.0

Esta descripción refleja que durante el seguimiento, todas las observaciones (el 100%) se clasificaron como "LEVE" en la tinción corneal.

TINCIÓN CORNEAL CON FLUORESCEÍNA	PRE-TRATAMIENTO		POST-TRATAMIENTO	
	n	%	n	%
LEVE	85	94.4	90	100
MODERADA	5	5.6	0	0
SEVERA	0	0	0	0
TOTAL	90	100	90	100

En esta tabla, se muestra la distribución de la tinción corneal con fluoresceína después del tratamiento, indicando el número de observaciones y el porcentaje correspondiente en cada categoría. Esta descripción proporciona una visión general de la distribución de la tinción corneal antes y después del tratamiento en las categorías "LEVE", "MODERADA" y "SEVERA".

EFFECTOS ADVERSOS

Estadísticos

		Efecto adverso basal	Efecto adverso seguimiento
N	Válido	90	90
	Perdidos	0	0

En resumen, tanto en la etapa basal como durante el seguimiento, el 100% de los 90 pacientes reportaron efectos adversos, y no hubo pacientes perdidos en relación con los efectos adversos en ninguno de los dos períodos.

Tabla de frecuencia

Efecto adverso basal

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	AUSENTE	75	83.3	83.3	83.3
	ARDOR	15	16.7	16.7	100.0
	Total	90	100.0	100.0	

La tabla ofrece información sobre la distribución de observaciones en dos categorías, indicando que la mayoría de las observaciones están clasificadas como "AUSENTE" (83.3%), mientras que un menor porcentaje corresponde a la categoría "ARDOR" (16.7%).

Efecto adverso seguimiento

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	AUSENTE	31	34.4	34.4	34.4
	ARDOR	51	56.7	56.7	91.1
	PRURITO	6	6.7	6.7	97.8
	FOTOSENSIBILIDAD	2	2.2	2.2	100.0
	Total	90	100.0	100.0	

Resumidamente, la tabla proporciona información sobre la frecuencia y el porcentaje de pacientes que experimentaron diferentes efectos adversos durante el seguimiento. Además, muestra el porcentaje acumulado, lo que indica la acumulación gradual de pacientes que experimentaron estos efectos adversos.

17. DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio son de gran relevancia para la práctica clínica en el Hospital General de Zona 20, IMSS Puebla. Proporcionan un enfoque práctico para oftalmólogos que tratan a pacientes con hipotiroidismo y síndrome de ojo seco. Se destaca la falta de informes previos sobre tratamientos alternativos con mejoras significativas en la sintomatología y mínimos efectos adversos en la superficie ocular, especialmente en pacientes femeninas, sin costos adicionales para los pacientes. Los principales hallazgos de este estudio revelan que los pacientes con enfermedad ocular tiroidea (EOT) muestran una alta prevalencia de síntomas de ojo seco, con un rango del 65% al 85% de ellos que se quejan de esta condición.

En el estudio, se empleó la prueba del Tiempo de Ruptura de la Película Lagrimal (TFBUT), una técnica no invasiva para evaluar la estabilidad de la película lagrimal. Esta prueba es esencial para diagnosticar y monitorear la sequedad ocular, siendo recomendada por la Academia Americana de Oftalmología en sus guías de práctica preferidas para enfermedades de la córnea y superficie ocular. En nuestra muestra de pacientes, se evidenció que antes de comenzar el tratamiento, la mayoría presentaba una leve disminución en el tiempo de ruptura lagrimal, con un 94.4% de los casos reflejando esta condición, y un pequeño porcentaje, el 5.6%, mostrando una moderada afectación. Sin embargo, tras la aplicación del tratamiento combinado, todos los pacientes experimentaron una mejoría, logrando una estabilidad en el tiempo de ruptura lagrimal en un 100% de los casos. Estos resultados revelan de manera significativa la eficacia del tratamiento en la estabilización de la película lagrimal y su impacto positivo en la condición de sequedad ocular en estos pacientes.

En el estudio, se incorporó la prueba de tinción corneal con fluoresceína (CFS) para evaluar la enfermedad de ojo seco. Se tomó como referencia el sistema CFS propuesto por el NEI/Industry Workshop, con una adaptación que considera toda la zona como afectada en lugar de asignar puntos de tinción. Se otorgó importancia al CFS central, calificando la tinción parcial y completa en esta zona como moderada y grave, respectivamente. Los hallazgos mostraron que la gravedad de la tinción en la córnea central estaba asociada con alteraciones visuales que impactaban en la agudeza visual y otras características ópticas.

En nuestra muestra de pacientes con hipotiroidismo y síndrome de ojo seco, la tinción corneal mostró predominantemente una gravedad leve (94.4%) y en un porcentaje menor, moderada (5.6%) antes del tratamiento. Tras la aplicación del tratamiento combinado se logró una mejora significativa, con todos los casos mostrando una gravedad leve (100%). Este cambio positivo respalda la eficacia del tratamiento al mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Se empleó el Índice de Enfermedad de la Superficie Ocular (OSDI), ampliamente reconocido en ensayos clínicos de la Enfermedad de la Superficie Ocular (DED), para evaluar los síntomas de ojo seco, los desencadenantes ambientales y la calidad de vida relacionada con la visión. El Panel Mexicano respalda la consideración de la frecuencia de los síntomas como criterio principal para la clasificación de la DED.

A través del cuestionario OSDI, se evaluaron los síntomas de ojo seco, desencadenantes ambientales y calidad de vida de nuestros pacientes. Antes del tratamiento oftalmológico, la mayoría mostró gravedad leve (94.4%) y un pequeño grupo tenía gravedad moderada (5.6%). Tras el tratamiento con hipromelosa al 0.5% y diclofenaco oftálmico, todos los casos alcanzaron gravedad leve (100%), indicando mejoría significativa en

síntomas oculares y calidad de vida.

El objetivo primordial en el tratamiento de la DED es restablecer la homeostasis de la superficie ocular, interrumpiendo el ciclo perjudicial de la enfermedad. Se reconoce cada vez más que la inflamación desempeña un papel crucial en la patogénesis y progresión de la enfermedad del ojo seco, lo que ha posicionado la antiinflamación como un enfoque crucial en su tratamiento.

En nuestro estudio, optamos por una combinación terapéutica consistente en un lubricante ocular de superficie y un antiinflamatorio no esteroideo en forma de gotas oftálmicas. Los antiinflamatorios no esteroides son efectivos para mitigar la inflamación al inhibir la ciclooxigenasa (COX) y suprimir la producción de prostaglandinas (PG), que desempeñan un papel crucial en la respuesta inflamatoria. Investigaciones anteriores, como el estudio de L. P. Liu y J. Dong (2017), respaldan este enfoque al demostrar una notable mejoría en la tasa de curación, la normalización de la secreción lagrimal y la regularidad de las lágrimas en pacientes tratados con diclofenaco sódico combinado con gel lagrimal artificial, en comparación con un grupo de control. Este hallazgo subraya la eficacia de los antiinflamatorios no esteroides en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.

Dado que la inflamación es el principal desencadenante del ojo seco, se han empleado fármacos antiinflamatorios para su tratamiento. Aunque los esteroides han sido tradicionalmente utilizados, su uso prolongado conlleva riesgos significativos. Estos medicamentos inhiben la enzima COX y, específicamente, los antiinflamatorios no esteroides bloquean la producción de prostaglandinas, moléculas inflamatorias cruciales. La COX, esencial en el proceso inflamatorio, cataliza el ácido araquidónico para producir prostaglandinas y TNF, intensificando la respuesta inflamatoria. Los antiinflamatorios no

esteroides, al carecer de anillos esteroides, presentan un perfil de seguridad favorable y eficacia probada, sin los efectos secundarios asociados a los esteroides. Entre estos, el diclofenaco sódico, empleado en nuestro estudio, se destaca por su seguridad y amplio uso en el tratamiento de condiciones oculares inflamatorias. A diferencia de la ciclosporina u hormonas esteroides, el diclofenaco sódico no provoca efectos adversos similares. Investigaciones previas han corroborado su eficacia en pacientes con ojo seco, demostrando mejoras notables en los síntomas y la condición ocular de los pacientes. Esta estrategia terapéutica surge como una alternativa efectiva y segura para abordar la inflamación subyacente en la enfermedad del ojo seco.

En nuestro estudio, se encontró que al término del tratamiento, el efecto adverso más común referido por los pacientes fue el ardor ocular en 51 casos (56.7%), seguido del prurito ocular en 6 casos (6.7%) y la fotosensibilidad ocular en 2 casos (2.2%). A su vez, se encontró ausencia de efectos adversos en 31 casos (34.4%).

Se plantea que la sensación de ardor ocular experimentada por los pacientes al término del tratamiento puede atribuirse al uso de diclofenaco ocular, ya que este fármaco ha sido asociado comúnmente con este efecto secundario. A pesar de este aspecto desfavorable, se interpreta que el diclofenaco sódico demostró su eficacia terapéutica al reducir la síntesis de prostaglandinas endógenas e inhibir la ciclooxigenasa (COX). Estos hallazgos respaldan la viabilidad y eficacia de su uso en nuestra población. A pesar de la sensación de ardor ocular, la terapia combinada es altamente efectiva y se perfila como un tratamiento eficaz. Esta estrategia tiene el potencial de mejorar de manera significativa los síntomas clínicos relacionados con esta afección al fortalecer sinérgicamente su efecto terapéutico.

Limitaciones de la Investigación

La principal limitación de nuestro estudio hasta el momento del análisis es el ardor ocular como efecto adverso, el tamaño de la muestra y la falta de seguimiento a largo plazo. Además, el cuestionario OSDI, aunque útil, puede requerir mucho tiempo y puede ser culturalmente influenciado. Es importante abordar estas limitaciones en futuras investigaciones para una comprensión más completa y generalizable de los resultados.

18.CONCLUSION

Se sabe que los pacientes con hipotiroidismo experimentan una notable sequedad ocular debido a factores asociados con el síndrome del ojo seco. Aunque aún no se ha esclarecido completamente el mecanismo que provoca esta sequedad ocular, se han identificado varios factores, tales como la disminución en la producción lagrimal, la excesiva evaporación de las lágrimas, la inestabilidad de la película lagrimal y las alteraciones en la capa lipídica de esta película. Es imperativo llevar a cabo investigaciones más detalladas para comprender a fondo esta condición y los factores que desencadenan estos fenómenos.

En resumen, la combinación de hipromelosa (0,05%) y gotas oftálmicas de diclofenaco sódico demuestra una eficacia clínica considerable y una prometedora aplicabilidad para el tratamiento clínico de pacientes con enfermedad del ojo seco secundario a hipotiroidismo, con efectos adversos mínimos. Estas combinaciones pueden ser beneficiosas para los pacientes con trastornos de la tiroides al reducir su malestar ocular y mejorar la superficie ocular, lo que proporciona una visión más cómoda y alivia los síntomas debilitantes asociados.

19. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Barabino, S., Benitez-Del-Castillo, J. M., Fuchsluger, T., Labetoulle, M., Malachkova, N., Meloni, M., ... Rolando, M. (2020, septiembre). Tratamiento de la enfermedad del ojo seco: el papel de los sustitutos de lágrimas, su futuro y una clasificación actualizada. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(17), 8642-8652. doi:10.26355/eurev_202009_22801.
- 2.-Alanazi, S. A., Alomran, A. A., Abusharha, A., Fagehi, R., Al-Johani, N. J., El-Hiti, G. A., & Masmali, A. M. (2019, agosto). Una evaluación de la película lagrimal ocular en pacientes con trastornos de la tiroides. *Oftalmología Clínica*, 13, 1019–1026.
- 3.-Takahashi, Y., Lee, P. A. L., Vaidya, A., Kono, S., & Kakizaki, H. (2021, marzo 5). Patrones de ruptura de la película lagrimal en la enfermedad ocular tiroidea. *Nature Scientific Reports*, 11, 5288.
- 4.-Sawazaki, R., Ishihara, T., Usui, S., Hayashi, E., Tahara, K., Hoshino, T., ... Mizushima, T. (2014, marzo 19). El diclofenaco protege las células epiteliales de la córnea humana cultivadas contra la hiperosmolaridad y mejora el daño de la superficie de la córnea en un modelo de rata con ojo seco. *La Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología, Inc.*, 55(4), 2547-2555.
- 5.-Sawa, M., & Nishida, K. (2019, febrero). Diagnóstico orientado a la película lagrimal para el ojo seco. *Sociedad Oftalmológica Japonesa*, 36(2), 47–58.
- 6.-Chiovato, L., Magri, F., & Carle, A. (2019, septiembre 4). Hipotiroidismo en contexto: dónde hemos estado y hacia dónde vamos. 36(2), 47–58.
- 7.-Hashmani, N., Munaf, U., Saleem, A., Sharif, S. O. J., & Hashmani, S. (2021, octubre 19). Comparación de los cuestionarios SPEED y OSDI en una muestra no clínica. *Oftalmología Clínica*, 15, 4169-4173.
- 8.-Real, D., & Hwang, F. S. (2022, enero 14). Cuestionarios sobre el síndrome del ojo seco. Disponible en: https://eyewiki.aao.org/Dry_Eye_Syndrome_questionnaires#cite_note-2-5
- 9.-Tsubota, K., Pflugfelder, S. C., Liu, Z., Baudouin, C., Kim, H. M., Messmer, E. M., ... Da-

na, R. (2020, diciembre). Definición del ojo seco desde una perspectiva clínica. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9271. doi: 10.3390/ijms21239271.

10.-Li, H., Fan, T. J., Zou, P., & Xu, B. (2021, enero 18). El diclofenaco sódico desencadena la apoptosis dependiente de p53 en células epiteliales corneales humanas a través de diafonía mediada por ROS. *Química Research in Toxicology*, 34(1), 70-79. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00319.

11.-Clayton, J. A. (2018, junio 7). Ojo seco. *The New England Journal of Medicine*, 378(23), 2212-2223. doi: 10.1056/NEJMra1407936.

12.-O'Neil, E. C., Henderson, M., Massaro-Giordano, M., & Bunya, V. Y. (2019, mayo 1). Avances en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. *Curr Opin Ophthalmol*, 30(3), 166–178. doi: 10.1097/ICU.0000000000000569.

13.-Akpek, E. K., Amescua, G., Farid, M., García-Ferrer, F. J., Rhee, A. M. K., Musch, D. C., ... Mah, F. S. (2019, enero). Patrón de práctica preferida para el síndrome del ojo seco. *Academia Estadounidense de Oftalmología*, 126(1), P286-P334. doi: 10.1016/j.opthta.2018.10.023.

14.-Rodríguez García, A., Babayan-Sosa, A., Ramírez-Miranda, A., Santa Cruz-Valdés, C., Hernández-Quintela, E., Hernández-Camarena, J. C., ... Ruiz-Lozano, R. E. (2022, abril 28). Un enfoque práctico para la clasificación de la gravedad y el tratamiento de la enfermedad del ojo seco: una propuesta del panel de expertos mexicanos en la enfermedad del ojo seco. *Oftalmología Clínica*, 16, 1331-1355. doi: 10.2147/OPTH.S351898.

15.-López-Macías, I., et al. (2018, abril). Hipotiroidismo adulto en una zona básica de salud. *Semergen*, 44(3), 174-179. doi: 10.1016/j.semerg.2017.06.003.

16.-Yu, K., Bunya, V., Maguire, M., Asbell, P., & Ying, G.-S. (2021, octubre). Condiciones Sistémicas Asociadas con la Severidad de los Signos y Síntomas del Ojo Seco en el Estudio de Evaluación y Manejo del Ojo Seco. *American Academy of Ophthalmology*, 128(10), 1384-1392. doi: 10.1016/j.opthta.2021.03.030.

- 17.-Ekin, A., Ugurlu, K., Egrilmez, E. D., Oruk, G. G. (2021, enero). Cambios en la superficie ocular en la tiroiditis de Hashimoto sin oftalmopatía tiroidea. *Ojos y lentes de contacto: ciencia y práctica clínica*, 47(1), 32-37. doi: 10.1097/ICL.0000000000000686.
- 18.-Şimşek, C., Doğru, M., Kojima, T., & Tsubota, K. (2018, diciembre 27). Manejo y tratamiento actuales de la enfermedad del ojo seco. *Turk J Ophthalmol*, 48(6), 309-313. doi: 10.4274/tjo.69320.
- 19.-Labetoulle, M., Benitez-Del-Castillo, J. M., Barabino, S., Herrero Vanrell, R., Daull, P., Garrigue, J. S., ... Rolando, M. (2022, febrero 23). Artificial Tears: Biological Role of Their Ingredients in the Management of Dry Eye Disease. *Int J Mol Sci*, 23(5), 2434. doi: 10.3390/ijms23052434.
- 20.-Çakır, B., Doğan, E., Çelik, E., Babashli, T., Uçak, T., & Alagöz, G. (2018, mayo). Effects of artificial tear treatment on corneal epithelial thickness and corneal topography findings in dry eye patients. *J Fr Ophtalmol*, 41(5), 407-411. doi: 10.1016/j.jfo.2017.06.032.
- 21.-Yoshikawa, Y., Yokoi, N., Kato, H., Sakai, R., Komuro, A., Sonomura, Y., ... Sotozono, C. (2021, 25 de enero). Evaluación de la gravedad del dolor ocular entre los subtipos de ojo seco. *Diagnósticos (Basilea)*, 11(2), 166. doi: 10.3390/diagnostico11020166. PMID: 33503963; PMCID: PMC7911415.
- 22.-Graue-Hernández, E. O., Serna-Ojeda, J. C., Estrada-Reyes, C., Navas, A., Arrieta-Camacho, J., & Jiménez-Corona, A. (2018). Dry eye symptoms and associated risk factors among adults aged 50 or more years in Central Mexico. *Salud Pública de México*, 60(5), 520-527. <https://doi.org/10.21149/9024>.
- 23.-Siedlecki, A. N., Smith, S. D., Siedlecki, A. R., Hayek, S. M., & Sayegh, R. R. (2020, abril). Ocular pain response to treatment in dry eye patients. *Ocul Surf*, 18(2), 305-311. doi: 10.1016/j.jtos.2019.12.004. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31931186.
- 24.-Chiambaretta, F., Creuzot-Garcher, C., Pilon, F., Pouliquen, P., Rebika, H., Dubray, C.,

& Rigal, D. (2004, septiembre). Intérêt d'une nouvelle formulation de diclofénac sans conservateur pour la surface oculaire [Ocular tolerance of a new formulation of nonpreserved diclofenac]. *J Fr Ophtalmol*, 27(7), 739-744. doi: 10.1016/s0181-5512(04)96208-0. PMID: 15499270.

25.-Popovic, M. M., Muni, R. H., Nichani, P., & Kertes, P. J. (2020, mayo). Topical Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Pain Resulting from Intravitreal Injections: A Meta-Analysis. *Ophthalmol Retina*, 4(5), 461-470. doi: 10.1016/j.oret.2020.01.024. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32199867.

26.- Rodriguez-Garcia, A., Babayan-Sosa, A., Ramirez-Miranda, A., Santa Cruz-Valdes, C., Hernandez-Quintela, E., Hernandez-Camarena, J. C., Ramos-Betancourt, N., Velasco-Ramos, R., & Ruiz-Lozano, R. E. (2022). A Practical Approach to Severity Classification and Treatment of Dry Eye Disease: A Proposal from the Mexican Dry Eye Disease Expert Panel. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 16, 1331–1355. <https://doi.org/10.2147/O>

27.- Schiffman, R. M., Walt, J. G., Jacobsen, G., Doyle, J. J., Lebovics, G., & Sumner, W. (2003). Evaluación de utilidad entre pacientes con enfermedad de ojo seco. *Oftalmología*, 110(7), 1412-1419. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00462-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00462-7)

28.- Pérez, V. L., Stern, M. E., & Pflugfelder, S. C. (2020). Base inflamatoria para los brotes de la enfermedad del ojo seco. *Investigación ocular experimental*, 201, 108294. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108294>

29.- Bai, R., Liu, L. P., Chen, Z., & Ma, Q. (2022). Ciclosporina (0,05 %) combinada con gotas para los ojos de diclofenaco de sodio para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. *Revista de oftalmología*, 2022, 2334077. <https://doi.org/10.1155/2022/2334077>

30.- Caycedo Lozano, A. R., Arias Ortiz, W. A., Martín, V., Ramírez, S., & Medina Siervo, C. A. (2023). Analysis of diagnostic tests in patients with dry eye and hypothyroidism: an observational study. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 98(3), 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2022.03.015>

20. ANEXOS

ANEXO 1.

ANEXO 1. Índice para Enfermedad de Superficie Ocular (OSDI)

¿Ha experimentado cualquiera de los siguientes síntomas durante la última semana?

	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	
1. Ojos sensibles a la luz	4	3	2	1	0	N/A
2. Ojos con sensación de arenilla	4	3	2	1	0	N/A
3. Dolor o ardor en los ojos	4	3	2	1	0	N/A
4. Visión borrosa	4	3	2	1	0	N/A
5. Mala visión	4	3	2	1	0	N/A

Puntaje subtotal: _____

¿Ha tenido problemas con sus ojos la última semana que lo han limitado?

	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	
6. Leer o ver de cerca	4	3	2	1	0	N/A
7. Manejar en la noche	4	3	2	1	0	N/A
8. Usar computador o cajero automático	4	3	2	1	0	N/A
9. Ver televisión	4	3	2	1	0	N/A

Puntaje subtotal: _____

¿Ha sentido molestias en sus ojos en alguna de las siguientes situaciones durante la última semana?

	Todo el tiempo	Mayor parte del tiempo	La mitad del tiempo	Algunas veces	Nunca	
10. Lugares con viento	4	3	2	1	0	N/A
11. Lugares muy secos	4	3	2	1	0	N/A
12. Lugares con aire acondicionado	4	3	2	1	0	N/A

Puntaje subtotal: _____

Índice Obtenido:

OSDI = (suma de la puntuación de todas las preguntas respondidas) x 100 / número de preguntas respondidas x 4.

Clasificación	
Leve	13 a 22 puntos
Moderado	23 a 32 puntos
Severo	33 puntos o más

ANEXOS 2.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)	
Nombre del estudio:	“ EFICIENCIA DE HIPROMELOSA CON DICLOFENACO EN LA CALIDAD LAGRIMAL EN FEMENINOS CON SINDROME DE OJO SECO SECUNDARIO A HIPOTIROIDISMO”
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica.
Lugar y fecha:	Puebla, Puebla. 2022.
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Estimado derechohabiente, por este medio se le invita a participar en el presente estudio llamado: Eficacia de hipromelosa con diclofenaco en la calidad lagrimal en femeninos con síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo. Este estudio tiene la finalidad determinar el efecto que tiene la aplicación de un lubricante y antiinflamatorio en el síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo.
Procedimientos:	Cuando Usted llegue a consulta externa de oftalmología se le realizara un cuestionario sobre las molestias que presenta sus ojos, así como la medición de resequead y daño en su calidad lagrimal. Le pediremos datos personales como el teléfono y dirección de su casa donde podamos localizarlo. Tomaremos los datos ya mencionados y le estaremos llamando vía telefónica después de 15 días para darle nueva cita y ver como esta su estado de salud relacionado a sus ojos.
Posibles riesgos y molestias:	Es probable que Usted refiera incomodidad a la aplicación de anestésico local o a la aplicación del colorante para valorar su estado de resequead, después, los datos de sus mediciones así como edad y residencia lo tomaremos de su expediente, por lo que no le causaremos más molestias o riesgos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Con su apoyo y participación Usted ayudará con una mejora en la atención médica de los pacientes que tienen resequead en los ojos y que padecen hipotiroidismo, incluyéndose usted y su familia o personas conocidas. Debido a que las mediciones que vamos a tomar nos pueden indicar que tan grave es la enfermedad, para así, tomar las medidas necesarias y mejorar aún más su tratamiento.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si Usted quiere, al finalizar el estudio podremos contar con datos suficientes para poder informarle; si Usted así lo quiere, se le dará una copia de los resultados obtenidos, la cual deberá solicitarla a nosotros, los responsables del estudio. Para solicitar la información del mismo, solo requerimos de sus datos personales como nombre, teléfono y dirección. Las alternativas del tratamiento se le podrán otorgar, mediante cambio o agregado de medicamentos que se le pueden otorgar, de acuerdo a la evolución que Usted tenga mientras esté a cargo del servicio de oftalmología.
Participación o retiro:	Usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento en que lo decida, teniendo la seguridad de que no habrá ningún tipo de repercusión en los servicios que le brinda el Instituto Mexicano del Seguro Social a Usted y a su familia. Seguirá recibiendo la atención necesaria.
Privacidad y confidencialidad:	Tenga Usted por seguro que mantendremos la confidencialidad y privacidad de sus datos que nos proporcionó. No daremos a conocer ni a publicar ningún dato personal si no es bajo su propia autorización. Solo nosotros, los responsables del estudio, tendremos acceso a sus datos personales, nadie más.
Declaración de consentimiento:	

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

☐

No acepto participar en el estudio.

☐

Si acepto participar y que se revise mi laboratorio y/o expediente para este estudio.

☐

Si acepto participar y que se tome la información para este estudio y estudios futuros, conservando sus datos hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dra. Elvira Carolina Cantú García Médico Cirujana Oftalmóloga adscrita a Unidad Médica de Atención Ambulatoria - HGZ 20 Puebla/ carol_cantu@hotmail.com / Matrícula: 99333392 / Teléfono Celular. 2221271554

Colaboradores:

MC. Patricia Seefó Jarquín / CCEIS. Adscrita a Hospital General de Subzona con UMF 8, OOAD Tlaxcala / amiserena28@hotmail.com / Matrícula: 99173863 / Teléfono Celular: 2461567081

Dr. Daniel Sánchez Rodríguez / Residente de oftalmología Médicas del Hospital General de Zona número 20 / daniel_liver@hotmail.com/ Matrícula: 97226720 / Teléfono Celular: 2216383906

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación 21088 del H.G.Z. 20 del IMSS. Avenida Fidel Velázquez 4211, Col. Infonavit La Margarita, Puebla, Puebla, C.P.: 72560, correo electrónico: cei21088pue@gmail.com

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

ANEXO 3.
CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Puebla, Puebla. 2022

A quien corresponda

P R E S E N T E:

Nosotros, Dra. Elvira Carolina Cantú García, Dra. Patricia Seefoó Jarquín, Dr. Daniel Sánchez Rodríguez, hacemos constar, en relación con el protocolo No. _____ titulado: "Eficacia de hipromelosa con diclofenaco en la calidad lagrimal en femeninos con síndrome de ojo seco secundario a hipotiroidismo".

Nos comprometemos a resguardar y mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los datos, documentos, expediente, reportes estudios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a nuestro cargo, así como a no difundir, distribuir o comercializar los datos personales contenidos en los sistemas de información desarrollados en la ejecución de este.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública (última actualización 2016), la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

Nombre y firma


Patricia Seefoó Jarquín

Nombre y firma


Carolina Cantú

Nombre y firma


Daniel Sánchez Rodríguez

Nombre y firma

ANEXO 4.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

		
EFICIENCIA DE HIPROMELOSA CON DICLOFENACO EN LA CALIDAD LAGRIMAL EN FEMENINOS CON SINDROME DE OJO SECO SECUNDARIO A HIPOTIROIDISMO		
Iniciales:	Fecha:	Género: M F
NSS:		Edad:
Teléfono:		Dirección:
Ocupación:	Escolaridad:	
Antecedentes Personales Patológicos (alergias, comorbilidades):		
Numero de gotas antiinflamatoria totales utilizadas en un día		
Numero de gotas de lubricantes totales administradas en un día		
Tipo de lubricante utilizado		
Tipo de antiinflamatorio utilizado		
Duración de tratamiento hipromelosa-diclofenaco		
Ocular Surface Disease Index(OSDI)	Basal:	Final:
Tiempo de ruptura de película lagrimal (TFBUT segundos)	Basal:	Final:
Tinción corneal con fluoresceína	Basal:	Final:

ANEXO 5. CARTA DE NO INCOVENIENTE.



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE VINCULACIÓN INSTITUCIONAL
Y EVALUACIÓN DE DELEGACIONES
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 20 "LA MARGARITA"
COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Puebla, Puebla a 25 de Julio de 2022.

Of N° 2010200200/ENS/1019/2022

A quien corresponda

Asunto: Carta de no inconveniente

Por medio de la presente le envío un cordial saludo e informo a usted que no existe inconveniente para que los investigadores:

- Dra. Elvira Carolina Cantú García. Investigador Responsable ante el IMSS. Médico Cirujana Oftalmóloga. Unidad Médica de Atención Ambulatoria. Matricula: 99333392.
- MC. Patricia Seefoó Jarquín. Investigador Asociado. Médico internista. CCEIS. Adscrita a Hospital General de Subzona con UMF 8, OOAD Tlaxcala. Matricula 99173863
- Dr. Daniel Sánchez Rodríguez. Investigador Asociado. Médico Residente de Oftalmología. Hospital general de zona No. 20. Matricula 97226720.

Pueden llevar a cabo la investigación derivado del protocolo EFICIENCIA DE HIPROMELOSA CON DICLOFENACO EN LA CALIDAD LAGRIMAL EN FEMENINOS CON SINDROME DE OJO SECO SECUNDARIO A HIPOTIROIDISMO

Respetando en todo momento la privacidad y el resguardo de información del paciente apeguándose a las buenas prácticas clínicas de investigación.

Sin otro particular, le reitero la seguridad de mis respetos.

Atentamente

"Seguridad y Solidaridad Social "

Dr. Jose German Santillana Arce
SUB-DIRECTOR MEDICO
C. E. S. 2745192
M. 2226690
O. 220690

Dr. Jose German Santillana Arce.
Director del Hospital General Regional No. 36
Encargado de la Dirección del Hospital General de Zona No. 20



Ricardo
2022 Flores
Año de
Magón